

## «Диацетиленовая молния» динолов в синтезе функционализированных бута-1,3-дииниларенов

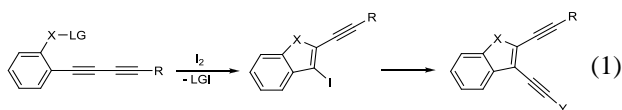
Куляшова А.Е., Сорокоумов В.Н., Балова И.А.

Санкт-Петербургский Государственный университет, Университетский пр., д. 26, Санкт-Петербург. Факс: +7(812)4286939; E-mail: aleksandrakulyashova@gmail.com

Предложен двухстадийный подход к получению функционализированных бута-1,3-дииниларенов на основе реакции «диацетиленовой молнии» динолов с последующим кросс-сочетанием Соногаширы. Изучено влияние условий реакции на конверсию интернальных динолов в терминальные изомеры. Нестабильные динолы без выделения вводились в Pd/Cu-катализируемое кросс-сочетание с арилгалогенидами, содержащими донорные и акцепторные заместители.

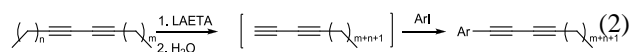
### Введение

Электрофильная циклизация – новая стратегия синтеза конденсированных гетероциклов с использованием электрофильной активации тройной связи молекулой внешнего электрофила<sup>1</sup>. Возможность сохранения одной из тройных связей в продукте циклизации функционализированных бута-1,3-дииниларенов является принципиально новым подходом к получению этинилзамещенных эндиновых гетероциклических структур. Такой подход был предложен нами недавно<sup>2</sup>, продуктами реакции являются 3-йод-2-этинилзамещенные конденсированные гетероциклы, и электрофильная циклизация в ряду диацетиленов использована как ключевая стадия при синтезе бисэтинилзамещенных гетероциклов (схема 1). Интерес к конденсированным гетероциклам, содержащим в структуре Z-эндиновый фрагмент, связан с разработками нового класса ДНК-расщепляющих противоопухолевых препаратов и антибиотиков, аналогов неокарциостатина, эсперамидина, дайнемицина, а также других природных эндинов<sup>3</sup>.



Для спиртов, содержащих бута-1,3-диининовый фрагмент, данный тип циклизации ранее практически не изучался, ввиду отсутствия удобных методов получения таких структур.

Ранее нами был предложен one pot метод синтеза функционализированных 1-арил(гетарил)алка-1,3-динолов с использованием последовательности «диацетиленовой молнии», как метода получения алка-1,3-динолов, и Pd/Cu-катализируемого сочетания с арил(гетарил)йодидами по протоколу Соногаширы<sup>6</sup> (схема 2).



В настоящей работе нами была исследована возможность использования этого подхода для

получения орто-функционализированных (бута-1,3-диинил)аренов, содержащих гидроксильную группу в заместителе при тройной связи.

### Результаты и обсуждение

«Ацетиленовая молния» является эффективным методом получения терминальных ацетиленовых спиртов и успешно применяется в синтезе различных природных соединений и их аналогов, например, липидов<sup>4</sup> и феромонов<sup>5</sup>. Однако в отличие от моноацетиленовых, выходы терминальных диацетиленовых спиртов при изомеризации не превышают 43%, что обусловлено их малой устойчивостью<sup>6</sup>.

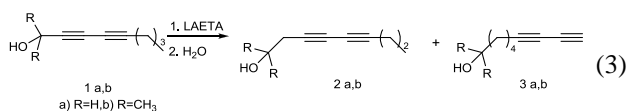
Табл. 1. Данные по изомеризации алкадинолов

№	1	Соотношение LAETA: 1 (C <sub>амида</sub> : M)	Объемное соотношение ЭДА:ТГФ	Соотношение изомеров* 1/2/3
1	b	4:1 (1,38 M)	ТГФ	- /2b**/ -
2	b	4:1 (1,38 M)	1:8	- /2b / 3b (1:1)
3	b	4:1 (1,38 M)	1:3,5	- /2b / 3b (1:1)
4	b	4:1 (1,38 M)	1:2	- / - / 3b
5	a	4:1 (1,38 M)	1:2	- / - / 3a

\* Реакции проводили в температурном интервале 10-12 °C в течение 5-10 минут

\*\* выход 2a 86%

Для проведения последовательности реакций без выделения малоустойчивых терминальных спиртов первоначально было решено изучить влияние условий реакции: соотношения диацетиленовый спирт:амид, концентрации амида и состава растворителя на степень конверсии интернальных в терминальные изомеры. В качестве объектов исследования ключевой стадии – реакции «диацетиленовой молнии» – были выбраны первичный и третичный интернальные диацетиленовые спирты: нона-2,4-диин-1-ол **1a** и 2 – метилдека-3,5-метил-2-ол **1b**. В качестве супероснования для прототропной изомеризации использовали 2-аминоэтилаид лития (LAETA) (схема 3).



Контроль за ходом изомеризации осуществляли методами ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ .

Изомеризация 2-метилдека-3,5-диин-2-ола (**1b**) в среде ТГФ, при концентрации амида 1,38 М, в условиях, использованных ранее при изомеризации диацетиленовых углеводородов<sup>7</sup>, привела к образованию 2-метилдека-4,6-диин-2-ола (**2b**) – изомера гомопропаргильного типа, выделенного с выходом 86% (таблица 1, опыт 1.). Известно, что в ряду моноацетиленовых спиртов при действии амидов лития гомопропаргильные изомеры образуются в качестве основных продуктов реакции даже в тех случаях, когда тройная связь в исходном изомере удалена от гидроксильной группы<sup>8</sup>. При изомеризации диацетиленовых спиртов гомопропаргильный изомер был получен впервые.

При добавлении к ТГФ четырех эквивалентов ЭДА по отношению к спирту **1b** (таблица 1, опыт 2), по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  реакционная смесь содержала гомопропаргильный **2b** и терминальный **3b** изомеры в соотношении 1:1 (рассчитано по соотношению интенсивностей синглета  $\delta$  2,42 м.д. протонов метиленовой группы при тройной связи изомера **2b** и синглета  $\delta$  1,97 м.д. ацетиленового протона изомера **3b**). Использование восьми эквивалентов ЭДА вызывает лишь незначительное уменьшение содержания гомопропаргильного изомера (таблица 1, опыт 3). Однако изомеризация **1b** в присутствии двенадцати эквивалентов ЭДА по отношению к амиду дает терминальный изомер **3b** в качестве основного продукта (таблица 1, опыт 4). В случае спиртов присутствие ЭДА в смеси растворителей, очевидно, необходимо для разрушения комплексов алкоголята и амида, образование которых препятствует участию последнего в изомеризации.

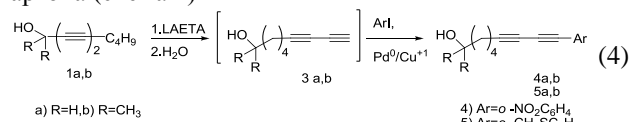
Таким образом, на примере модельного третичного диацетиленового спирта была отработана методика изомеризации для получения терминальных спиртов.

На основании результатов изомеризации 2-метилдека-3,5-метил-2-ола реакцию «диацетиленовой молнии» первичного нона-2,4-диин-1-ола проводили в условиях опыта 4. По данным ТСХ и ЯМР  $^1\text{H}$  изомеризация **1a** в этих условиях также дает терминальный изомер **3a** в качестве основного продукта (таблица 1, опыт 5).

На следующем этапе работы терминальные диацетиленовые спирты **3**, полученные при многопозиционной прототропной изомеризации в условиях опыта 4 вводили в реакцию кросс-сочетания после «гашения» ацетиленида и избытка амида лития водой.

Реакцию Соногаширы с арилийдидами, содержащими донорный (о-йодтиоанизол) и акцепторный (о-йоднитробензол) заместители проводили в стандартных условиях для

диацетиленов: при температуре 40°C в атмосфере аргона (схема 4)



Поскольку терминальные диацетиленовые спирты малоустойчивы, было необходимо установить, какой избыток исходного интернального изомера **1** по отношению к йодиду необходимо использовать в реакции «диацетиленовой молнии» для полной конверсии последнего в реакции кросс-сочетания с терминальным изомером **3**.

С целью изучения степени конверсии йодидов реакцию Соногаширы проводили с о-йодтиоанизолом, в качестве йодаренового субстрата, варьируя соотношение арилйодид : интернальный диацетиленовый спирт: 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5. За ходом реакции следили методом ТСХ до полного превращения исходного арилйодида в продукт кросс-сочетания **4** в течение 8-20 часов. Было установлено, что полная конверсия йодида в кросс-сочетании проходит при соотношении субстратов 1:2.5 с выходом 56-70%.

Проведенные исследования позволили выявить основные факторы, влияющие на степень конверсии интернальных в терминальные диацетиленовые спирты в реакции “диацетиленовой молнии”. При использовании многопозиционной прототропной изомеризации как метода получения терминальных динолов, с последующим Pd/Cu-катализируемым кросс-сочетанием с арилийодидами по протоколу Соногаширы, предложен новый подход к труднодоступным орто-функционализированным (бута-1,3-диинил)аренам, содержащим гидроксильную группу в заместителе при тройной связи. Последние являются интересными объектами для изучения электрофильной циклизации.

Работа выполняется при финансовой поддержке Грантов Президента для молодых кандидатов наук (МК-504.2011.3) и Санкт-Петербургского государственного университета (12.38.14.2011). А.Е.Куляшова благодарит за финансовую поддержку участия в школе-конференции СПбГУ (грант 12.41.248.2011).

## Библиографический список

- 1 Larock R. C., Diederich Ed. F, Stang P.J., Tykwinski R. R. *Acetylene Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**. 524 p.
- 2 Danilkina N. A., Bräse S., Balova I. A.// *Synlett*. **2011**, P.517
- 3 Маретина И.А., Трофимов Б.А.//*Успехи химии*. **2006**, С. 9136.
- 4 Quesada E., Delgado J., Hornillos V., Acuna A. U., Amat-Guerri F.// *Eur. J. Org. Chem.* **2007**. No. 14. P. 2285.
- 5 Sabitha G., Yadagiri K., Yadav J. S. // *Tetrahedron Lett.***2007**. Vol. 48. No. 9. P. 1651.
- 6 Балова И. А., Захарова И. В., Ремизова Л. А. // *ЖОрХ*. **1993**, Т.29(9). С. 1732.
- 7 Balova I.A., Sorokoumov V.N., Morozkina S.N., Vinogradova O.V., Knight D.W., Vasilevsky S.F. //*Eur. J. Org. Chem.* **2005**, P.882.
- 8 Abrams S. R., Nucciarone D. D., Steck W. F.// *Canad. J. Chem.* **1983**, Vol. 61. P. 1073